Münster i/W. 1934.

Pharm. Chemie

I. Neue Reaktionen der Tiglinsäure
II. Über phosphorhaltige ungesättigte Oxyfettsäuren und Oxyfettsäureester

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der Hohen Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

vorgelegt von

Ernst Bornemann
aus Rudolstadt i. Thür.

1 9 3 4

Druck der Fürstl. priv. Hofbuchdruckerei F. Mitzlaff, Rudolstadt i. Thür.

Tag der mündlichen Prüfung: 15. XII. 1933
Dekan: Herr Prof. Dr. Eitel
Referent: Herr Prof. Dr. H. P. Kaufmann

I. Neue Reaktionen der Tiglinsäure.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0054

Allgemeiner Teil.

Die α-Methylkrotonsäure $C_5H_8O_2$ ist in zwei geometrisch-isomeren Formen als Angelikasäure und Tiglinsäure von der Struktur

$$\begin{array}{l} CH_3 \cdot C \cdot H \\ \quad\quad \| \\ CH_3 \cdot C \cdot COOH \end{array} \qquad \text{und} \qquad \begin{array}{l} H \cdot C \cdot CH_3 \\ \quad\quad \| \\ CH_3 \cdot C \cdot COOH \end{array}$$

bekannt. Über die räumliche Atomlagerung beider Säuren herrscht in der Literatur eine verschiedene Auffassung.

Wislicenus[1]) gibt der Angelikasäure die cis-Form und der Tiglinsäure die trans-Form, während Pfeiffer[2]) die beiden Strukturformeln vertauscht und der Angelikasäure die trans-Form und der Tiglinsäure die cis-Form zuspricht. Sudborough[3]) ist auf Grund der Esterifizierungsgeschwindigkeit beider Säuren für die Formulierung nach Pfeiffer eingetreten, da die langsamere Veresterung der Angelikasäure darauf hindeutet, daß in ihrem Molekül sich das β-ständige Methyl in Nachbarstellung zur Karboxylgruppe befindet. Zu gleichen Raumformeln kommen v. Auwers und Wissebach[4]) in einer Arbeit über die Konfiguration der Kroton- und Isokrotonsäure, die in weitgehender Weise im gleichen Verhältnis stehen wie die Tiglinsäure und ihre isomere Form, die Angelikasäure. Da auch in jüngster Zeit in einer Arbeit von William G. Young, Robert T. Dillon und J. Lukas[5]) die Strukturbezeichnung von Pfeiffer im Gegensatz zu der von Wislicenus angenommen wird, soll dieser Arbeit die Formulierung von Pfeiffer zugrunde gelegt und dementsprechend der Tiglinsäure die cis-Form erteilt werden.

Die Tiglinsäure kristallisiert in triklinen Tafeln und Säulen vom Schmelzpunkt 64,5°, während ihre isomere Form bei 45° schmilzt. Sie ist schwer löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Wasser. In der Natur kommt sie in der Sumbulwurzel[6]) und im Krotonöl[7]), in dem sie neben flüchtigen und nichtflüchtigen Säuren

---

[1]) A. **250,** 224 (1888).
[2]) Ph. Ch. **48,** 59 (1904).
[3]) Journ. Chem. Soc. London. **95,** 976 (1909).
[4]) B. **56,** 723 (1923).
[5]) Journ. Americ. Chem. Soc. **51,** 2528—34 (1929).
[6]) E. Schmidt, Arch. f. Pharm. **224,** 529 (1886).
[7]) Geuther und Fröhlich, Zeitschr. f. Chem. 26 u. 549 (1870).

wie Myristinsäure und Laurinsäure an Glyzerin gebunden ist, vor. Die aus dem Krotonöl gewonnene Tiglinsäure[8]) ist mit der von Frankland und Duppa[9]) und später von Rohrbeck[10]) dargestellten Methylkrotonsäure identisch. J. Seib[11]) konnte die Tiglinsäure weiterhin neben Essigsäure und höheren gesättigten und ungesättigten Fettsäuren in dem Holzessig, den man bei der Verkokung von Buchenholz erhält, nachweisen. Ferner wurde die Tiglinsäure neben ihrer isomeren Form von Fittig und Kopp[12]) aus dem Römisch-Kamillenöl isoliert, während nach Wislicenus[13]) im Römisch-Kamillenöl ursprünglich nur die Angelikasäure vorkommt, die dann bei der Isolierung teilweise in Tiglinsäure übergeht. Die letztgenannte Eigenschaft ermöglicht allgemein eine Darstellungsmethode der Tiglinsäure aus der Angelikasäure, die, wie bereits erwähnt, aus dem Römisch-Kamillenöl und der Angelikawurzel[14]) gewonnen wird.

Bereits durch Spuren von Brom[15]) wird Angelikasäure, in Wasser oder Schwefelkohlenstoff gelöst und direktem Sonnenlicht ausgesetzt, in kurzer Zeit quantitativ in die stabilere Tiglinsäure umgelagert. Demarcay[16]) hat aus der Angelikasäure durch anhaltendes Kochen, durch zweistündiges Erhitzen im geschlossenen Rohr auf 300° oder durch Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure auf 100° Tiglinsäure dargestellt, eine Umwandlung, die Fittig[17]) durch 20stündiges Kochen mit 20proz. wäßriger Natronlauge ebenfalls gelang. Umgekehrt aber war es in keinem Falle möglich, die Tiglinsäure in Angelikasäure umzuwandeln. Tiglinsäure entsteht ferner bei längerem Erhitzen von α-Methyl-α-oxybuttersäure[18]) mit verdünnter Schwefelsäure im geschlossenen Rohr auf 115—130° oder bei der Destillation von α-Methyl-β-oxybuttersäure[19]). Eine weitere Darstellungsweise ist die aus α-Methyl-β-oxybuttersäureäthylester und Phosphorpentachlorid, indem man das Reaktionsprodukt mit Wasser versetzt und das aus Tiglinsäure und α-Methyl-β-chlorbuttersäureester bestehende Gemisch mit alkoholischer Kalilauge verseift[20]).

Auf Grund dieser Darstellungsverfahren, sei es aus der Angelikasäure, die aus dem kostbaren Römisch-Kamillenöl oder durch mühevolles Extrahieren aus der Angelikawurzel gewonnen wird, oder aus den schwer zugänglichen Oxybuttersäuren, konnte die Tiglin-

---

[8]) B. **10,** 835 (1877).
[9]) A. **136,** 10 (1865).
[10]) A. **188,** 230 (1877).
[11]) B. **60,** 1390 (1927).
[12]) A. **195,** 85 (1879).
[13]) A. **250,** 243 (1888); A. **272,** 8 (1892).
[14]) Buchner, A. **42,** 226 (1842); Meyer, A. **55,** 317 (1845).
[15]) Wislicenus, Ber. Kgl. Sächs. Ges. Wiss. 489—493 (1895).
[16]) B. **9,** 1933 (1876).
[17]) A. **283,** 107 (1894).
[18]) v. Miller, A. **200,** 284 (1879).
[19]) Rohrbeck, A. **188,** 235 (1877).
[20]) Blaise, Bull. Soc. Chem. Paris [3]. **29,** 330 (1903).

säure bisher in größeren Mengen nur schwer gewonnen werden. In jüngster Zeit ist es gelungen, die Tiglinsäure nach einem besonderen Verfahren aus Holzteer herzustellen[21]), so daß sie nunmehr leicht in größeren Mengen erhalten werden kann.

Von den bisher bekannten chemischen Reaktionen der Tiglinsäure interessieren im Hinblick auf die eigenen Untersuchungen insbesondere die Additionsreaktionen. Diese leicht zugängliche ungesättigte Säure bot eine willkommene Gelegenheit, die von H. P. Kaufmann und seinen Mitarbeitern an hochmolekularen Fettsäuren gemachten Erfahrungen an einer Säure kleiner Molekülgröße nachzuarbeiten. Weiterhin mußte das Studium des chemischen Verhaltens der Tiglinsäure bei der besonderen räumlichen Lagerung ihrer Atomgruppen von besonderem Reiz sein: Die Karboxylgruppe befindet sich in Nachbarstellung zur Doppelbindung und sitzt an einem tertiären Kohlenstoffatom.

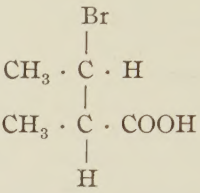
Die Einwirkung von Brom auf Tiglinsäure haben Fittig und Pagenstecher[22]) und Wislicenus und Pückert[23]) präparativ verfolgt. Reine Tiglinsäure wurde in trocknem Schwefelkohlenstoff gelöst und unter guter Kühlung eine Lösung der berechneten Menge Brom zugegeben. Die Einwirkung von Brom fand ziemlich langsam statt, so daß erst nach zweitägigem Stehenlassen die Farbe des Broms verschwunden war; Bromwasserstoffsäure trat hierbei kaum merklich auf. Die fast farblos gewordene Lösung ließ man freiwillig verdunsten und kristallisierte die zurückgebliebene feste Kristallmasse aus Schwefelkohlenstoff um. Die erhaltene Dibromtiglinsäure hat einen Schmelzpunkt von 86—87° und bleibt im kalten Wasser fest und kristallinisch, im Gegensatz zu dem Bromierungsprodukt der Angelikasäure, das sich unter kaltem Wasser schnell in ein farbloses Öl verwandelt[24]). J. Joseph Sudborough und John Thomas[25]) haben die Geschwindigkeit der Anlagerung von Brom an Angelikasäure und Tiglinsäure gemessen und haben gefunden, daß bei α-, β-ungesättigten Säuren ein in der Äthylengruppe stehendes Methyl die Addition erleichtert. Bei 15° wurden in trocknem Tetrachlorkohlenstoff im Dunkeln als Maximalwerte von K. nach 145 Stunden für Angelikasäure $1{,}9 \cdot 10^{-4}$ und für Tiglinsäure nach 168 Stunden $9{,}9 \cdot 10^{-5}$ gefunden. Es fand im Dunkeln also eine sehr langsame Anlagerung statt. J. W. Croxford[26]) bestimmte die Jodzahl nach Wijs[27]) und nach der Bromdampfmethode von Thoms[28]) und kam zu gut übereinstimmenden Resultaten.

Die Addition von Bromwasserstoffsäure an Tiglin- und Angelikasäure hat zuerst Fittig und Pagenstecher[29]) untersucht. Er übergoß reine Tiglinsäure bzw. Angelikasäure mit farbloser, bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure und erhielt kristalline

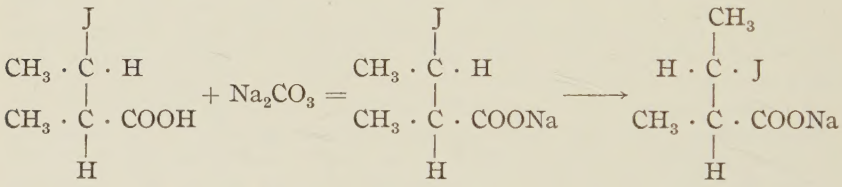
---

[21]) Mitt. d. Firma Dr. Fränkel und Dr. Landau, Berlin-Oberschöneweide.
[22]) A. **195,** 122 (1879).
[23]) A. **250,** 244 (1888).
[24]) Wislicenus. A. **250,** 245 (1888).
[25]) Journ. Chem. Soc. London. **97,** 2450—2453 (1911).
[26]) The Analyst. **54,** 445—453 (1929).
[27]) B. **31,** 750 (1898).
[28]) The Analyst. **53,** 69—77 (1928).
[29]) A. **195,** 109 (1879).

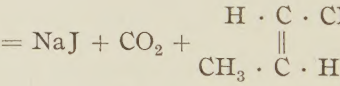
Stoffe vom Schmelzpunkt 66—66,5°, die unter sich keinerlei Verschiedenheit zeigten. Zum gleichen Ergebnis kam Wislicenus[30]) bei der Addition des Bromwasserstoffs an die in Äther, Chloroform und Petroläther gelösten Säuren, so daß in der Tat die beiden Säuren nur eine Hydrobromsäure liefern:



Ein wesentlich anderes Verhalten beider Säuren zeigt sich bei der Addition von Jodwasserstoff. Während Tiglinsäure durch Addition von rauchender Jodwasserstoffsäure ein bei 86,5—87° schmelzendes Produkt ergab[31]), erhielt man aus der Angelikasäure unter gleichen Versuchsbedingungen eine Hydrojodsäure, die einen Schmelzpunkt von 59,5—60,5° hatte[32]). Durch Zersetzung der Hydrojodsäuren mit kristallisierter Soda wurden zwei isomere Butylene erhalten[33]). Tiglinsäurehydrojodid ging in einen bei 1,5° siedenden Kohlenwasserstoff über, Angelikasäurehydrojodid dagegen in einen Kohlenwasserstoff vom Siedepunkt 2,5°:



Hydrojodtiglinsäure
F. 86,5—87°



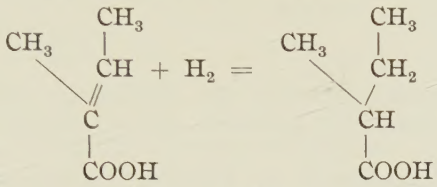
Dimethyläthylen
Kp. 1,5°, 754 mm

Naszierender Wasserstoff blieb nach Untersuchungen von Schmidt und Berendes[34]) ohne Einwirkung auf Tiglinsäure. Die glatte Überführung der Angelikasäure in Valeriansäure durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor auf 180—200°, welche Ascher[35]) durchführte, ließ Schmidt und

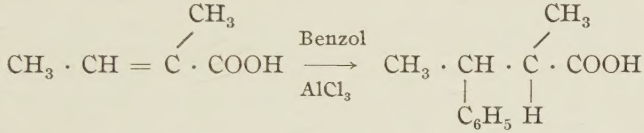
---

[30]) A. **313,** 232 (1900).
[31]) Schmidt und Berendes. A. **191,** 115 (1878); A. **208,** 254 (1881); Wislicenus. A. **313,** 232 (1900).
[32]) Schmidt. A. **208,** 254 (1881); Wislicenus. A. **313,** 232 (1900).
[33]) Wislicenus. A. **313,** 239 (1900); Fittig. A. **216,** 162 (1882).
[34]) A. **191,** 114 (1878).
[35]) B. **2,** 685 (1869).

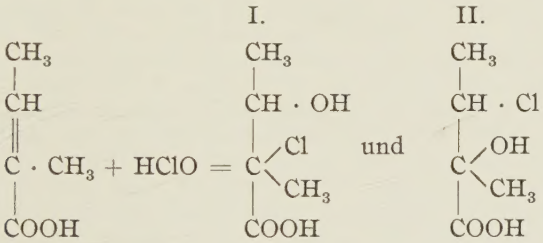
Berendes [36]) vermuten, daß sich die gleiche Reaktion auch bei der Tiglinsäure durchführen ließe. So gelang es auch, die Tiglinsäure durch 12 stündiges Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor im geschlossenen Rohr auf 160° in eine Valeriansäure überzuführen, die als Methyläthylessigsäure aufgefaßt wurde:



Die Addition von Benzol an Tiglinsäure gelang J. F. Eijkman [37]); in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid erhielt er aus Tiglinsäure und Benzol eine α-, β-Dimethyl-β-phenyl-propionsäure vom Schmelzpunkt 132°.



In einer Arbeit von Molikoff [38]) wird die Reaktion der unterchlorigen Säure mit Tiglinsäure beschrieben. Er erhielt eine kristalline Masse, die ein Gemisch von zwei isomeren Chloroxyvaleriansäuren darstellte, die sich aber über ihre Zinksalze leicht voneinander trennen ließen. Die unterchlorige Säure hatte sich in zweierlei Weise an die Tiglinsäure addiert:



I. α-Methyl-α-chlor-β-oxybuttersäure, F. 111,5°.
II. α-Methyl-β-chlor-α-oxybuttersäure, F. 75°.

Schließlich sei noch die Oxydation der Tiglinsäure von F. Beilstein und E. Wiegand [39]) durch Kaliumpermanganat erwähnt. Der Angriff des Sauerstoffes erfolgt an der Stelle der doppeltgebundenen Kohlenstoffatome. Durch die Aufspaltung bildet sich einerseits Acetal-

---

[36]) A. **191,** 117 (1878).
[37]) Chem. Weckblad. **5,** 655/66; Groningen Chem. Univ. Lab. (1908).
[38]) A. **234,** 225 (1886).
[39]) B. **17,** 2261 (1884).

dehyd, andererseits entstehen die Spaltungsprodukte der Brenztraubensäure, Kohlensäure und Aldehyd:

$$CH_3 \cdot CH = C\begin{matrix}CH_3\\COOH\end{matrix} = CH_3CHO + CH_3CO \cdot COOH$$
$$O \quad O \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \downarrow$$
$$CH_3CHO + CO_2$$

Von diesen Additionsprodukten der Tiglinsäure hat das Dibromid besondere Beachtung gefunden, da es mannigfaltige Reaktionen zeigt.

Mit Natriumamalgam[40]) in wäßriger Lösung oder durch Zink in verdünnter Schwefelsäure wurde Tiglinsäuredibromid zu Tiglinsäure reduziert. Bei längerem Kochen mit Wasser[41]) im geschlossenen Rohr zersetzte sich das Dibromid unter Entwicklung von Kohlensäure in Tiglinsäure und Brombutylen. Viel glatter und schon bei gewöhnlicher Temperatur verlief die Reaktion bei Anwendung von kohlensaurem Natrium, eine Reaktion, die auch das Dibromid der Angelikasäure zeigte und die zu einem geometrisch-isomeren Brombutylen führte[42]). W. Schmidt[43]) konnte eine Abspaltung von Brom durch neutrales salpetersaures Silber in verdünnter alkalischer Lösung erreichen. Schon nach wenigen Sekunden trat eine Abscheidung von Bromsilber ein, das aber bei der quantitativen Bestimmung ein gegen die Theorie um 2 bis 2,5% zu niedriges Resultat ergab; der Verlust dürfte auf das bei der Zersetzung, wie oben erwähnt, gleichzeitig entstehende Momobrombutylen zurückzuführen sein.

Wurde durch diese Reaktionen die Dibromtiglinsäure bis zur freien Säure und zu einem bromierten Kohlenwasserstoff zersetzt, so gelang es Wislicenus und Henze[44]) unter milden Versuchsbedingungen und bei Vermeidung jeder unnötigen Temperatursteigerung ein Zwischenprodukt zu erfassen, das lediglich ein Molekül Bromwasserstoff abgespalten hatte. Bei Behandlung des Dibromids mit 25% wäßriger Natronlauge oder mit einer wäßrigen Kalilauge, deren Gehalt bis zu 50% gesteigert wurde, erhielt Wislicenus stets unverändertes Dibromid. Erst durch Einwirkung einer 25proz. alkoholischen Kalilauge begann unter Erwärmen eine Abscheidung von Bromkalium, die durch weiteres Erwärmen auf 60° in kurzer Zeit bis zur Vollendung der Reaktion gebracht wurde. Wahrscheinlich wird hierbei zunächst ein Bromatom durch die Hydroxylgruppe ersetzt und erst durch Erwärmen auf 60° Wasserabspaltung erreicht. Unter diesen Bedingungen wurde als Zwischenprodukt β-Bromangelikasäure vom Schmelzpunkt 94—95° erhalten.

Angelikasäuredikromid zeigte unter gleichen Bedingungen ein viel trägeres Verhalten, so daß die Abspaltung von Bromwasserstoff erst nach längerer Zeit und durch längeres Erwärmen auf 50—60° vor sich ging. Die entstandene β-Bromtiglinsäure schmilzt bei 100 bis 101°. Der Reaktionsvorgang ist folgender:

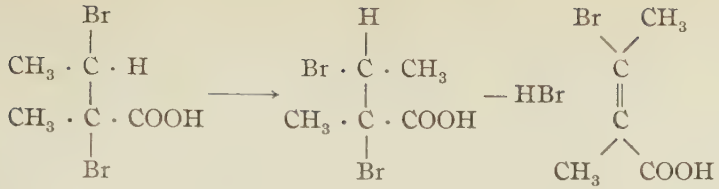
---

[40]) E. Schmidt. A. **208,** 253 (1881).

[41/42]) Pagenstecher. A. **195,** 127 (1879); Wislicenus. A. **250,** 246 (1888).

[43]) A. **208,** 253 (1881); B. **12,** 252 (1879).

[44]) A. **313,** 245 (1900).



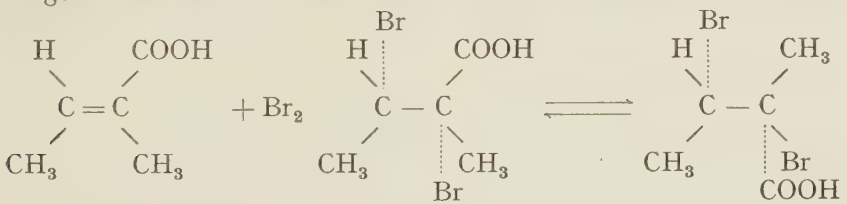
Tiglinsäuredibromid F. 86—87° — β-Bromangelikasäure F. 94—95°

Eigene Untersuchungen.

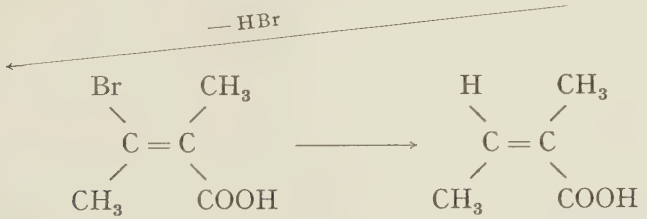
I. Eine neue Darstellungsweise der Angelikasäure.

Über die Schwierigkeiten der Gewinnung größerer Mengen von Angelikasäure wurde bereits einleitend berichtet. Sie finden ihren Ausdruck in dem außerordentlich hohen Preis des Präparates, der pro Gramm 50,— RM., also pro Kilo 50 000,— RM., beträgt. Wollte man die Angelikasäure in den Bereich der beabsichtigten Untersuchungen hineinziehen, so war es zunächst nötig, nach einer neuen Darstellungsweise zu suchen.

Aus den Veröffentlichungen von Wislicenus ist bekannt, daß die Dibromtiglinsäure bei vorsichtiger Einwirkung von Alkali die β-Bromangelikasäure liefert. Gelang es nun, das Brom der letzteren durch Wasserstoff zu ersetzen und so die freie Angelikasäure zu gewinnen, so eröffnete sich hier ein verhältnismäßig einfacher Weg, aus der leicht zugänglichen Tiglinsäure über das Dibromid und die β-Bromangelikasäure zur Angelikasäure zu gelangen:



Tiglinsäure (nach Pfeiffer) — Dibromtiglinsäure



β-Bromangelikasäure — Angelikasäure (nach Pfeiffer)

Das gesteckte Ziel ließ sich durch die Einwirkung von naszierendem Wasserstoff auf die β-Bromangelikasäure erreichen.

Nach vergeblichen Versuchen mittels Zink in Eisessig oder Alkohol gelang die Umsetzung mit Natriumamalgam in wäßriger Lösung. Die 4—5fache Menge der Theorie an Natriumamalgam wurde in eine Aufschwemmung der β-Bromangelikasäure in Wasser allmählich eingetragen. Die bei der Umsetzung entstehende Natronlauge bringt die β-Bromangelikasäure als deren Natriumsalz in Lösung, das durch den naszierenden Wasserstoff glatt in das Natriumsalz der Angelikasäure umgesetzt wird. Beim Ansäuern erhält man die Angelikasäure, die den Angaben der Literatur entspricht[45]).

Wie eingangs erwähnt wurde, läßt sich die Angelikasäure leicht in die Tiglinsäure umwandeln; die direkte Umlagerung von Tiglinsäure in Angelikasäure dagegen ist unmöglich, da die Tiglinsäure die stabilere Form der beiden Isomeren darstellt. Erst durch den Umweg über die β-Bromangelikasäure ist die Umwandlung der Tiglinsäure in Angelikasäure nunmehr gelungen. Diese Umlagerungsmöglichkeit der Tiglinsäure und die hierdurch geschaffene leichte Darstellungsweise der bisher schwer zu gewinnenden Angelikasäure stellen einen bedeutenden Fortschritt im Studium dieser ungesättigten Säure dar.

II. Die Addition von Brom an Tiglinsäure.

Bei den im allgemeinen Teil angeführten Reaktionen zeigte sich eine große Reaktionsfähigkeit der Tiglinsäure; ihr ungesättigter Charakter erlaubte die Darstellung zahlreicher Abkömmlinge. Nachstehend wird zunächst der quantitative Ablauf der Bromaddition studiert und zwar an Hand der Jodzahl-Bestimmung nach H. P. Kaufmann.

Aus der folgenden Tabelle ist zu ersehen, daß die Bromierung bei diffusem Tageslicht schon nach kurzer Zeit quantitativ erreicht worden war:

Einwage	Zeit Min.	Verbrauch Thiosulfat n/10 F = 0,9842	Jodzahl
0,2051	30	41,10	250,3
0,2358	60	47,43	251,2
0,2247	90	45,21	251,3
0,2409	120	49,01	254,1
0,2257	180	45,99	254,5
0,2301	240	46,80	254,0

Berechnete Jodzahl: 253,8.

III. Addition von Rhodan.

Dieses Ergebnis legte die Vermutung nahe, daß die Tiglinsäure infolge ihrer Reaktionsfähigkeit auch leicht Rhodan addiert. H. P. Kaufmann[46]) hat die Möglichkeit der Rhodananlagerung an ungesättigte Verbindungen zum Nachweis und zur quan-

[45]) Fittig-Kopp. A. **195,** 84 (1879).
[46]) Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **35,** 675 (1925).

titativen Bestimmung mehrfach ungesättigter Fettsäuren ausgearbeitet und bezeichnet die von 100 g Fett verbrauchte Menge Rhodan, ausgedrückt durch die äquivalente Menge Jod, als die „Rhodanometrische Jodzahl" oder kurz „Rhodanzahl". Die Rhodanzahl nach H. P. Kaufmann stellt aber nicht nur eine Kennzahl dar, sondern dient auch in vielen Fällen zur Ermittlung der prozentualen Zusammensetzung von Fetten und ihrer daraus gewonnenen Gesamtfettsäuren, eine Analysierungsmethode, die die Rhodanzahl in der Öl- und Fettchemie zur Bewertung von Fetten und Ölen unentbehrlich machte. Der Versuch der Rhodanierung von Tiglinsäure wurde zunächst nach der Vorschrift der Rhodan-Bestimmung durchgeführt. Da aber nach 24 Stunden noch keine Anlagerung stattgefunden hatte, die Rhodanzahl also Null war, versuchte man die Addition durch naszierendes Rhodan zu erreichen.

Die Anlagerung von Rhodan im status nascendi an ungesättigte Fettsäuren wurde ebenfalls von H. P. Kaufmann[47]) ausgeführt. Man läßt in eine Lösung von Alkalirhodanid, die den zu rhodanierenden ungesättigten Stoff enthält, Brom zutropfen. Es zeigt sich nun, daß das Brom sehr schnell mit dem Rhodanid reagiert unter Bildung von freiem Rhodan, das sich im status nascendi an die Doppelbindung der ungesättigten Verbindung anlagert. Der Reaktionsvorgang bei der Rhodanierung der Tiglinsäure wäre demzufolge dieser:

$$2\,NH_4SCN + Br_2 = 2\,NH_4Br + (SCN)_2$$

$$CH_3 \cdot CH = \overset{\overset{CH_3}{/}}{C} \cdot COOH + (SCN)_2 = CH_3 \cdot \underset{\underset{SCN}{|}}{CH} - \overset{\overset{CH_3}{/}}{\underset{\underset{SCN}{|}}{C}} \cdot COOH$$

Es wurde nun versucht, nach diesem Reaktionsmechanismus die Rhodananlagerung an Tiglinsäure durchzuführen.

In eine Lösung von Tiglinsäure und Ammoniumrhodanid in Eisessig, dem noch zur Bindung von Feuchtigkeit Essigsäureanhydrid zugesetzt wurde, ließ man unter Turbinieren bei guter Kühlung während zwei Stunden eine dem Ammoniumrhodanid mit 50% Überschuß berechnete Menge Brom in Eisessig gelöst zutropfen. Nach zwei Stunden wurde die Lösung mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, ausgeschiedenes Rhodan abfiltriert und die klare Lösung mit Äther gut ausgeschüttelt. Nach dem Einengen des Ätherauszuges kristallisierte wenig Tiglinsäure aus, während in der Essigsäurelösung die Hauptmenge der Tiglinsäure gefunden wurde. Eine Anlagerung von Rhodan hatte also nicht stattgefunden. Unter gleichen Bedingungen wurde ein zweiter Versuch in Methylalkohol durchgeführt. Beim Verdünnen der methylalkoholischen Lösung mit Wasser schied sich ein gelber,

[47]) Oehring. Diss. Jena 1926.

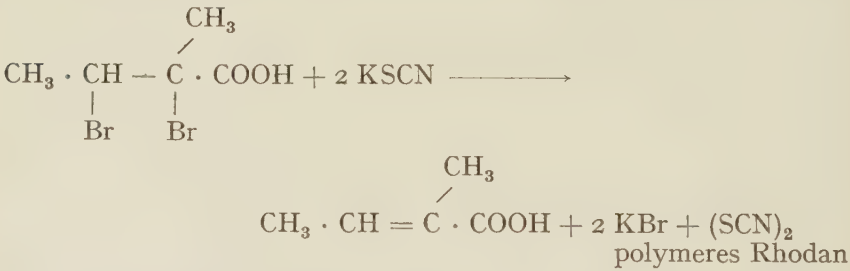
fettartiger Stoff aus, der nach wiederholtem Behandeln mit Methylalkohol polymeres Rhodan, das mit Tiglinsäure behaftet war, darstellte. Die wäßrige Methylalkohollösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, aus dem nach dem Einengen wiederum unveränderte Tiglinsäure vom Schmelzpunkt 61—62° auskristallisierte.

Da eine direkte Anlagerung von Rhodan somit ohne Erfolg war, wurde versucht, im Tiglinsäuredibromid das Brom gegen das Rhodan eines Alkalisalzes auszutauschen und auf diese Weise zum Tiglinsäuredirhondanid zu gelangen.

Eine wäßrige Lösung von Tiglinsäuredibromid und Kaliumrhodanid in 50% Überschuß wurde im siedenden Wasserbad eine Stunde erhitzt, wobei sich polymeres Rhodan in beachtlicher Menge abschied. Nach dem Abfiltrieren des Rhodans und Ausäthern des Filtrates schied sich aus dem Äther ein kristalliner Stoff aus, der nach dem Umkristallisieren aus Petroläther als Tiglinsäure vom Schmelzpunkt 62—63° identifiziert wurde. Daß das Dibromid durch diese Reaktion quantitativ zur Tiglinsäure reduziert worden war, zeigt der beinahe theoretisch gefundene Wert der Jodzahl = 254,7 (ber. 253,8).

Bei einem zweiten Versuch, der unter gleichen Bedingungen, aber in Methylalkohol statt in Wasser, vorgenommen wurde, konnte unter Bildung von polymerem Rhodan ebenfalls nur Tiglinsäure gefunden werden.

Der endgültige Verlauf der Reaktion geht zweifellos nach folgender Formulierung vor sich:



Das vermutlich intermediär entstehende freie Rhodan, das unter diesen Versuchsbedingungen sofort in polymeres Rhodan übergeht, kann nach zwei verschiedenen Reaktionsvorgängen entstanden sein.

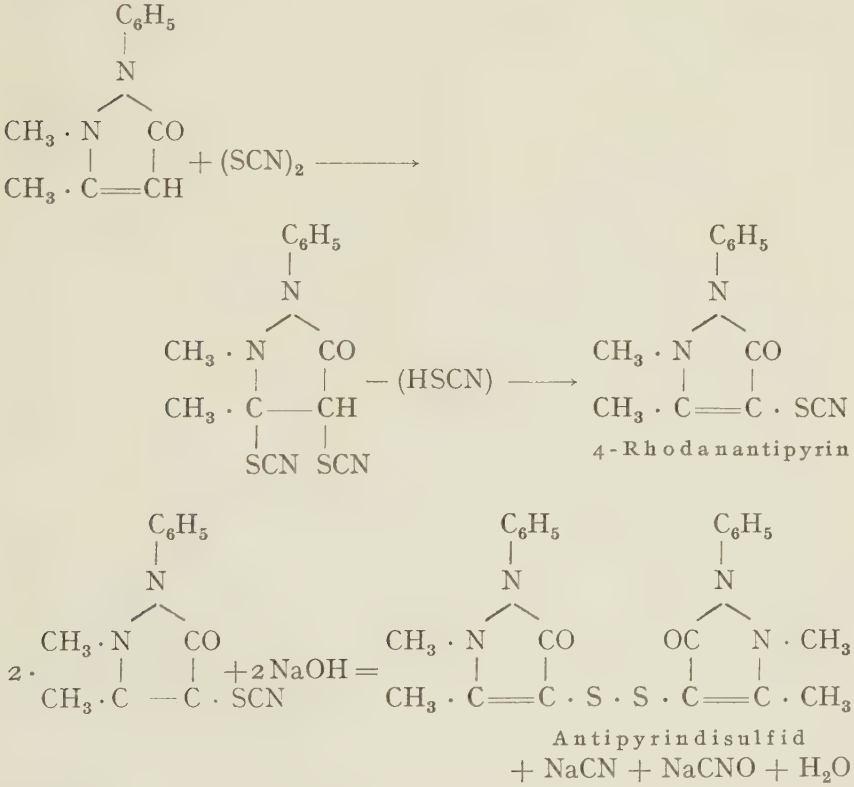
Einmal durch Bromabspaltung: das aus dem Tiglinsäuredibromid abgespaltene Brom setzt das Rhodan des Alkalisalzes in Freiheit, das sich dann im status nascendi sofort polymerisiert.

Zum anderen durch Austausch des Broms gegen Rhodan: Aus dem Dibromid und Kaliumrhodanid bildet sich das Dirhodanid, das sich infolge seiner Unbeständigkeit in Tiglinsäure und freies Rhodan zersetzt, das wiederum sofort in polymeres Rhodan übergeht.

Beiden Reaktionsvorgängen ist die intermediäre Bildung von freiem Rhodan gemeinsam.

Um dessen Existenz nachzuweisen, wurde versucht, das bei der Reaktion primär freiwerdende Rhodan in organische Verbindungen, deren Rhodanide schon auf anderem Wege präparativ dargestellt worden sind, einzuführen.

Zu diesem Versuch wurden Antipyrin und Anilin gewählt, deren Rhodanide von H. P. Kaufmann und Oehring[48]) bereits isoliert worden sind. Die Bildung des Antipyrinrhodanids wurde indirekt durch seine Überführung in Antipyrindisulfid nachgewiesen. Die Art und Weise der Bildung des 4-Rhodanantipyrins, sowie die des Disulfides ist von H. P. Kaufmann und J. Liepe[49]) geklärt worden. Sie ist aus folgenden Formeln ersichtlich:



Einem Gemisch von Tiglinsäuredibromid und Natriumrhodanid in Eisessig wurde eine äquivalente Menge Antipyrin zugegeben. Nach einstündigem Erhitzen im lebhaft siedenden Wasserbad

[48]) Diss. Jena 1926.
[49]) B. **56**, 2516 (1923).

wurde nach dem Erkalten ausgeschiedenes Kaliumbromid abfiltriert und das Filtrat mit starker Natronlauge im Überschuß versetzt. Es schied sich bald ein gelber Niederschlag aus, der aus heißem Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt umkristallisiert wurde. Das intermediär gebildete Dirhodanid ist nach obiger Gleichung in das bei 256° schmelzende Antipyrindisulfid übergeführt worden.

Das Anilinrhodanid wurde aus einer Lösung von Dibromtiglinsäure, Natriumrhodanid und Anilin in Methylalkohol dargestellt. Nach zweistündigem Erhitzen im Wasserbad wurde das abgeschiedene Natriumbromid abfiltriert und die klare Lösung in eine wäßrige Bikarbonatlösung gegossen, um gebildetes rhodanwasserstoffsaures Salz zu zerlegen. Es schied sich ein gelbes Öl aus, das in Äther aufgenommen und gut getrocknet wurde. Nach dem Absaugen des Äthers wurde das Öl, das im Wasser erstarrte, aus heißem Wasser umkristallisiert und zeigte den erwarteten Schmelzpunkt der Anilinrhodanide von 57—58°. Im Filtrat der Bikarbonatlösung fand man nach dem Ansäuern die Tiglinsäure.

Die Darstellungsmöglichkeit dieser beiden Rhodanide erbringt den Beweis, daß in beiden möglichen Fällen, der Bromabspaltung oder dem Austausch des Broms gegen Rhodan und der darauf folgenden Zersetzung, intermediär freies Rhodan entstanden ist. Es ist nun noch aufzuklären, nach welchem Reaktionsmechanismus die Bildung des freien Rhodans vor sich gegangen ist.

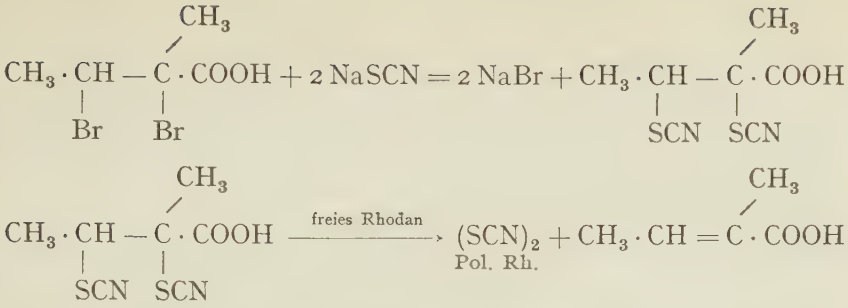
Wäre das Rhodan durch Abspaltung von Brom aus dem Tiglinsäuredibromid, also durch freies Brom, in Freiheit gesetzt worden, so müßte es wahrscheinlich möglich sein, die Abgabe von Brom zur Bromierung ungesättigter Stoffe, deren leichte Bromaufnahme bekannt ist, zu benutzen. Die Abspaltung von Brom aus dem Dibromid und Anlagerung sollte daher an Antipyrin durchgeführt werden, dessen Dibromid von Knorr[50]) dargestellt worden ist.

Es gelang aber weder in essigsaurer noch in Äther- oder Chloroformlösung das Brom des Dibromids an Antipyrin anzulagern. Auch bei längerer Einwirkungsdauer beider Stoffe und Steigerung der Temperatur war es bei keinem Versuch möglich, ein Additionsprodukt zu erfassen; vielmehr wurden bei der Aufarbeitung der Lösungen stets die unveränderten Ausgangsstoffe wiedergefunden.

Da eine Abgabe von Brom also nicht erreicht werden konnte, und freies Brom bei keinem der Versuche bemerkt wurde, ist die Annahme wahrscheinlich, daß das freie Rhodan nicht aus Alkalirhodanid und Brom entstanden ist. Es muß vielmehr angenommen werden, daß sich durch Austausch intermediär wohl ein Tiglinsäuredirhodanid gebildet hat, das aber seiner großen Unbeständigkeit wegen eine Zersetzung in Tiglinsäure und freies Rhodan erleidet, welch letzteres sofort polymerisiert. Den Reaktionsvorgang hat man sich demzufolge in zwei Phasen zu denken:

---

[50]) A. **238,** 215 (1887).

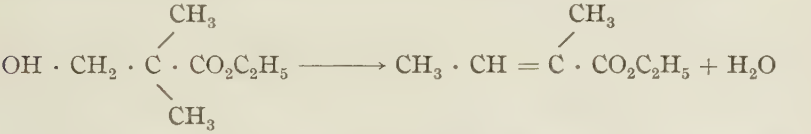


Diese Versuche lassen den interessanten Schluß zu, daß die der Karboxylgruppe benachbarte Doppelbindung der Tiglinsäure wohl Brom, aber nicht Rhodan zu stabilen Derivaten addieren kann. Die Unbeständigkeit des Tiglinsäuredirhodanids findet also letzten Endes im Atombau der ungesättigten Säure ihre Erklärung.

IV. Neue Derivate der Tiglin- und Dibromtiglinsäure.

Die Zahl der bisher bekannten Derivate der Tiglinsäure ist gering.

Die Darstellung des Tiglinsäureäthylesters[51]) gelingt aus α, α-Dimethylhydracrylsäureäthylester und Phosphorpentoxyd in Benzollösung durch Umlagerung und Wasserabspaltung:



N. Kromer[52]) gewann den Äthylester aus α-Methyl-β-oxybuttersäureester und Phosphortrichlorid.

Fittig und Köbig[53]) erhielten bei der fraktionierten Destillation des Römisch-Kamillenöls aus der zwischen 200—201° übergehenden Fraktion neben Angelikasäureester den Tiglinsäureisoamylester.

In einer Arbeit von Fittig und Kopp[54]) über die Bestandteile des Römisch-Kamillenöls wird u. a. die Darstellung der Kalium-, Erdalkali- und Silbersalze der Säure beschrieben.

Das Säurechlorid, Tiglyl- und Tigloylchlorid genannt, wurde zuerst von E. Blaise und P. Bagard[55]) wie üblich aus der Säure und Phosphortrichlorid dargestellt; in gleicher Arbeit wird noch das Tiglylanilid aus dem Säurechlorid und Anilin in ätherischer Lösung und die Darstellung von Tiglinsäure-β-naphthylamid beschrieben. Zu erwähnen ist noch das Tiglyläthylketon[56]) aus dem Chlorid und C_2H_5ZnJ und das

---

[51]) Blaise, Courtôt, C. r. d. l'Acad. des sciennes **141,** 725 (1905).
[52]) Arch. f. Pharm. **239,** 379 (1901).
[53]) A. **195,** 100 (1879).
[54]) A. **195,** 88—90 (1879).
[55]) Ann. chim. et phys. [8]. **11,** 111—143 (1907).
[56]) C. r. d. l'Acad. des sciennes **146,** 1326 (1908).

Tigloylbenzol[57]) aus Tigloylchlorid und C_6H_5ZnBr in Gegenwart von Toluol.

Den nachstehenden eigenen Versuchen war das Ziel gesteckt, die Azylgruppe der Tiglinsäure und ihres Dibromids in Stoffe von physiologisch bekannter Wirkung, wie Amine und Phenole, einzuführen, um auf diese Weise Substanzen zu erhalten, die nicht ohne pharmakologisches Interesse sein konnten.

Die Bedeutung der Azylgruppe, die in zahlreichen Heilmitteln vorgefunden wird, ist verschiedener Art. Physiologisch allzu aktiv wirkende Gruppen, wie die Hydroxyl- und Aminogruppe, werden durch Azyle verschlossen, um durch eine allmähliche Aufspaltung ihre sonst spontan erfolgende Wirkung abzuschwächen. Der Verschluß durch Azylierung ruft weiterhin oft eine Herabsetzung der Löslichkeit hervor, die für sonst leicht lösliche und daher im Magen leicht Reizwirkungen verursachende Stoffe von nicht geringer Bedeutung ist. Auch die Azylgruppe selbst trägt zur therapeutischen Wirkung bei. So spielt bei hypnotisch und sedativ wirksamen Heilmitteln die Ketogruppe die Rolle des „Hypnophors", wie von H. P. Kaufmann die Gruppe genannt wurde, da ihre Gegenwart die schlafmachende Wirkung bedingt. Auch der jeweils vorliegende Alkylrest ist oft an der betreffenden heilsamen Wirkung nicht unbeteiligt. Eine Bedeutung der Azylgruppe in dieser Weise kommt aber nur in Frage, sofern diese nicht im Darm eine restlose Spaltung erleidet. Es sind Fälle restloser Spaltung des Azyls bis zur vollständigen Stabilität des Gesamtmoleküls bekannt. Leicht spalten z. B. die Azylreste im Diazetylphenolphthalein ab, so daß die abführende Wirkung durch das freiwerdende Phenolphthalein bedingt wird, und der Säurerest nur eine verzögerte Resorption bezweckt. Große Stabilität finden wir bei Derivaten der Malonsäure; durch die Entstehung eines Ringsystems in den einfachen und substituierten Barbitursäuren ist das Azyl viel fester gebunden, so daß hier die Ketogruppe zu der ihr eigenen Wirkung kommt. Zwischen diesen Extremen liegen mannigfaltige Stoffe, bei denen, je nach der Spaltbarkeit des Gesamtmoleküls, dem Azylrest eine mehr oder weniger große Bedeutung zukommt.

Die folgenden Versuche bringen nun Reaktionen der in ihrer Wirkung noch nicht bekannten Azylgruppe der Tiglin- und Dibromtiglinsäure, die infolge ihres ungesättigten Charakters und der angelagerten Bromatome in Verbindung mit physiologisch bekannten Grundstoffen ein besonderes pharmakologisches Verhalten erwarten läßt. Die Kupplung der Azylgruppe mit Aminen und Phenolen erfolgt mit Hilfe des Säurechlorids der beiden Säuren. Die bei der Reaktion mit Aminen freiwerdende Salzsäure wird als salzsaures Salz der betreffenden Base gebunden, die bei der Kupplung mit Phenolen auftretende Salzsäure an Pyridin.

---

[57]) Ann. chim. et phys. [8]. **23,** 522 (1911).

Folgende Übersicht gibt eine Gliederung der Versuche:
Darstellung des Tiglylchlorids und Dibromtiglylchlorids.

I. Reaktionen des Tiglylchlorids mit:
Phenetidin,
p-Aminobenzoesäureäthylester,
Salicylsäure,
Salicylsäuremethylester.

II. Reaktionen des Dibromtiglylchlorids mit:
Anilin,
p-Aminobenzoesäure,
Phenetidin,
p-Aminobenzoesäureäthylester,
Guajakol.

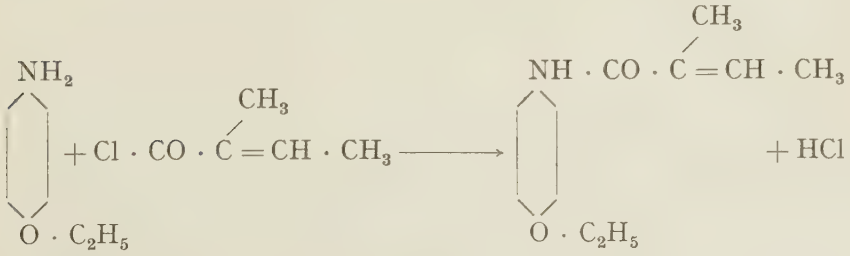
1. Tiglylchlorid.

Tiglylchlorid wurde bisher mit Hilfe von Phosphortrichlorid dargestellt. Vorteilhafter erwies sich aber die Verwendung von Thionylchlorid. Das im Vakuum rektifizierte Reaktionsprodukt entsprach den Angaben der Literatur[58]).

2. Dibromtiglylchlorid.

Das Säurechlorid der Dibromtiglinsäure ist bisher nicht beschrieben worden. Die Umsetzung der bromierten Säure mit Thionylchlorid verläuft viel träger als bei der Tiglinsäure. Es waren daher die Anwendung eines größeren Überschusses an Thionylchlorid und längere Reaktionsdauer nötig. Die Trennung des überschüssigen Thionylchlorids vom eigentlichen Säurechlorid bereitete Schwierigkeiten, da bei der Destillation stets bromiertes Säurechlorid mitgerissen wurde. Erst mehrmalige fraktionierte Destillation führte zu dem reinen Dibromtiglylchlorid. Zur vollständigen Reinigung kristallisierte man die bei der Destillation erhaltene schwach gelb gefärbte kristallinische Masse, die heftig tränenreizend und von äußerst stechendem Geruch ist, aus wenig absolutem Äther um. Das reine, wasserhelle Dibromtiglylchlorid schmilzt bei 27° und zeigt gegen Wasser, Soda und 10proz. Natronlauge eine auffällige Beständigkeit.

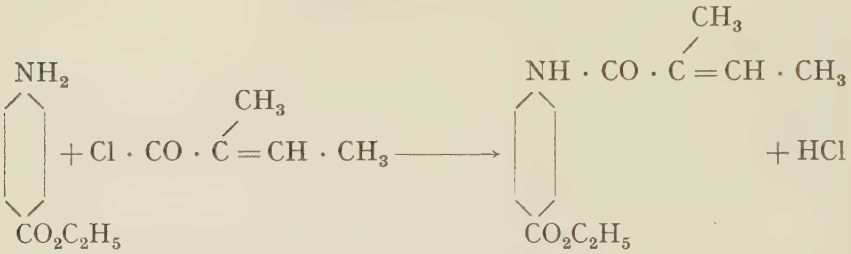
3. p-Phenetidin und Tiglylchlorid.



[58]) Blaise-Bagard, Ann. chim. et phys. [8]. **11**, 120 (1907).

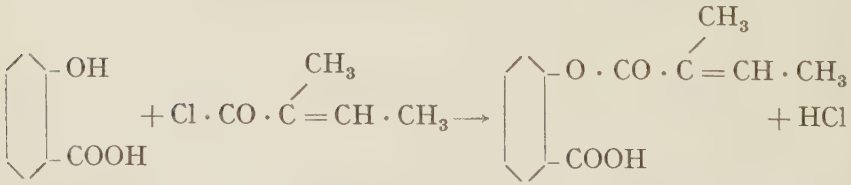
Die Kupplung beider Stoffe gelingt in ätherischer Lösung. Da die bei der Reaktion freiwerdende Salzsäure als salzsaures Salz der Base gebunden wird, wendet man 2 Mol p-Phenetidin und 1 Mol Säurechlorid an. Es scheidet sich in kurzer Zeit N-Tiglyl-p-phenetidin zusammen mit dem salzsauren Phenetidin aus. Die Trennung von dem salzsauren Salz und Reinigung des Reaktionsproduktes geschieht durch Umkristallisieren aus heißem, 50proz. Methylalkohol, aus dem sich der Körper in schönen Kristallen vom Schmp. 113° ausscheidet.

4. p-Aminobenzoesäure-äthylester und Tiglylchlorid.



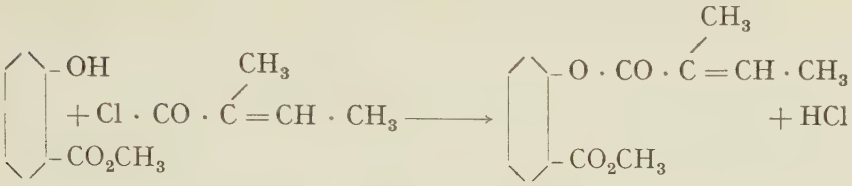
In gleicher Weise wie bei dem p-Phenetidin wurde in p-Aminobenzoesäure-äthylester der Rest der Tiglinsäure eingeführt. Das bei der Reaktion ausgeschiedene salzsaure Salz trennte man durch Auswaschen mit verdünnter Salzsäure von dem Reaktionsprodukt. Ein Teil des Stoffes konnte noch beim Einengen des ätherischen Filtrates isoliert werden. Die Umkristallisation geschieht aus heißem, verdünntem Alkohol. Der N-Tiglyl-p-aminobenzoesäureäthylester stellt eine gut kristallisierte Substanz vom Schmp. 89° dar.

5. Salizylsäure und Tiglylchlorid.



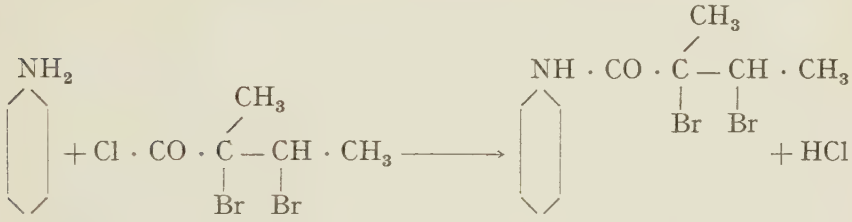
Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Pyridin in ätherischer Lösung. Die bei der Reaktion freiwerdende Salzsäure wird als salzsaures Pyridin gefunden, welches aus der ätherischen Lösung auskristallisiert. Tiglylsalizylsäure wird durch Eindampfen der ätherischen Lösung gewonnen und durch Umkristallisation aus Benzol in Kristallen vom Schmp. 89° rein erhalten.

6. Salizylsäuremethylester und Tiglylchlorid.



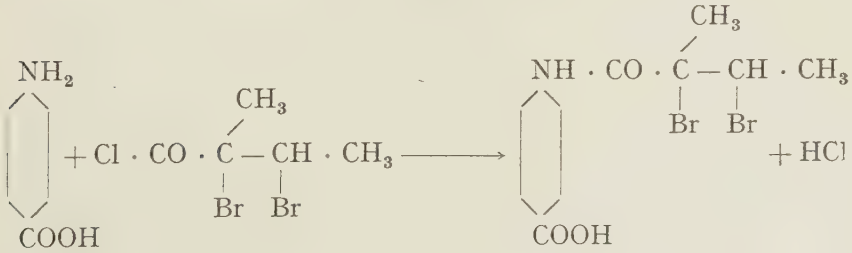
Da die Reaktion des Salizylsäuremethylester träger verläuft als die der freien Säure, ließ man die Umsetzung unter Erwärmen vor sich gehen. Nach dem Abfiltrieren des salzsauren Pyridins und Absaugen des Äthers verblieb ein zähes Öl, das nach der Reinigung durch fraktionierte Destillation erstarrte. Der Tiglylsalizylsäuremethylester, aus Eisessig umkristallisiert, schmilzt bei 53°.

7. Anilin und Dibromtiglylchlorid.



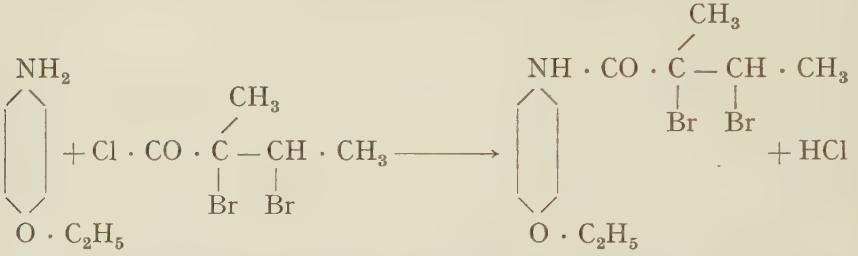
Die Einführung des bromierten Säureesters der Tiglinsäure gelingt in ätherischer Lösung unter Anwendung von 2 Mol Anilin und 1 Mol Dibromtiglylchlorid. Auch hier wird, wie bei der Reaktion des Tiglylchlorids, mit den bisher beschriebenen Aminen 1 Mol der Base durch die frei werdende Salzsäure als salzsaures Salz gebunden, das sich mit dem Reaktionsprodukt gleichzeitig ausscheidet. Die Trennung erfolgt durch Auswaschen mit Wasser; der Rückstand wird aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert. N-Dibromtiglyl-anilin hat den Schmp. 114—115°.

8. p-Aminobenzoesäure und Dibromtiglylchlorid.



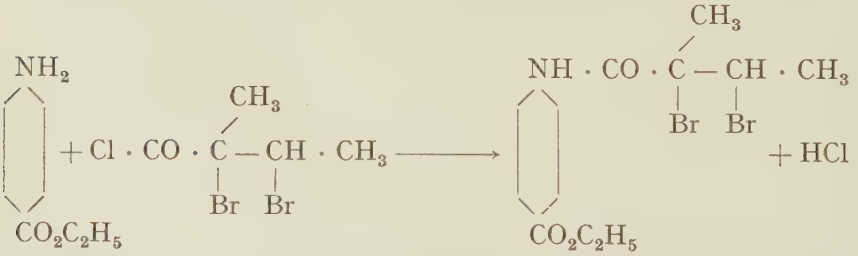
2 Mol p-Aminobenzoesäure wurden wegen ihrer Schwerlöslichkeit in der 20fachen Menge Äther gelöst und mit 1 Mol Dibromtiglylchlorid, in wenig Äther aufgenommen, zur Reaktion gebracht. Es schied sich ein schwach gelber Niederschlag aus, der zum großen Teil aus dem salzsauren Salz der p-Aminobenzoesäure bestand. Nach Behandeln des abfiltrierten Niederschlages mit verdünnter Salzsäure löste sich dieser zum größten Teil, während ein kleiner Rückstand als das gesuchte Reaktionsprodukt ungelöst blieb. Die Hauptmenge des eigentlichen Stoffes kristallisierte beim Einengen der ätherischen Lösung aus. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig hat die in schönen Nadeln kristallisierte N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure den Schmp. 207°.

9. p-Phenetidin und Dibromtiglylchlorid.



Die Darstellung geschieht analog der Kupplung des p-Phenetidins mit dem ungesättigten Säurechlorid. Das in ätherischer Lösung ausgefallene Reaktionsprodukt wurde zur Entfernung vom p-Phenetidin herrührender Farbstoffe mit wenig eiskaltem Äther gewaschen und aus heißem 50proz. Methylalkohol umkristallisiert. Das N-Dibromtiglyl-p-phenetidin kristallisiert in schönen langen Nadeln und schmilzt bei 116°.

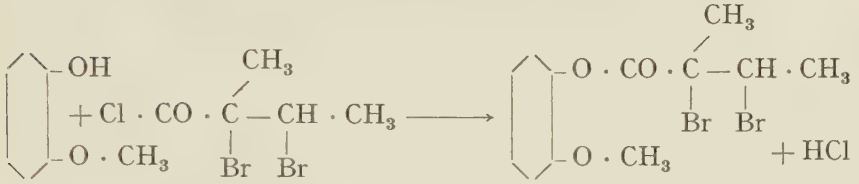
10. p-Aminobenzoesäure-äthylester und Dibromtiglylchlorid.



Ein Gemisch von p-Aminobenzoesäure-äthylester und Dibromtiglylchlorid (2 : 1) in absolutem Äther wurde über Nacht sich selbst überlassen. Hierauf behandelte man das ausgeschiedene Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure, um das salzsaure Salz des p-Aminobenzoesäure-äthylesters zu trennen. Der in Salz-

säure unlösliche Rückstand ließ sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Ein Teil des Reaktionsproduktes hatte sich in Äther gelöst und kristallisierte beim Einengen der ätherischen Lösung aus. Beide Stoffe zeigten nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol den gleichen Schmelzpunkt. Ein Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression. N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure-äthylester bildete schöne Nadeln vom Schmp. 119°.

11. Guajakol und Dibromtiglylchlorid.



Die Reaktion geht in Gegenwart von überschüssigem Pyridin in ätherischer Lösung glatt vor sich. Die Lösung wurde solange erwärmt, bis kein salzsaures Pyridin mehr auskristallisierte. Nach Abfiltrieren des salzsauren Salzes goß man die klare ätherische Lösung in eiskalte Salzsäure ein, um überschüssiges Pyridin herauszulösen. Nach Abheben der ätherischen Lösung und Absaugen des Äthers blieb ein goldgelbes Öl zurück, das mit Ferrichlorid noch eine positive Phenolreaktion zeigte und daher neben Dibromtiglyl-guajakol noch unverändertes Guajakol vermuten ließ. Zur Reinigung und Trennung von Guajakol wurde das Öl im Vakuum destilliert. Das Destillat kristallisierte nach kurzer Zeit. Um die kristalline Masse von noch anhaftendem Säurechlorid zu befreien — ein stechender Geruch deutete auf mitübergegangenes Säurechlorid hin —, wurde die Substanz mit Ammoniumkarbonat behandelt und hierauf in Äther aufgenommen. Nach Absaugen des Äthers kristallisierte man das Dibromtiglyl-guajakol aus Eisessig um. Der Körper schmilzt bei 103°.

Experimenteller Teil.

Angelikasäure.

Natriumamalgam, aus 50 Teilen Natrium und 800 Teilen Quecksilber bereitet, wird unter Kühlung langsam in ein Gemisch von 300 Teilen Wasser und 40 Teilen β-Bromangelikasäure eingetragen. Man rührt langsam, bis das Natriumamalgam aufgebraucht ist. Beim Ansäuern scheidet sich die Angelikasäure vom Schmelzpunkt 45° aus. Aus der Mutterlauge kann durch Ausäthern noch eine beträchtliche Menge Angelikasäure gewonnen werden. Die Ausbeute beträgt 70% der Theorie.

Tiglylchlorid.

In 160 g frisch destilliertes Thionylchlorid trägt man langsam 80 g Tiglinsäure ein und überläßt die Lösung unter dem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler ohne Erwärmen zwei Stunden der Reaktion; hierauf erwärmt man noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und saugt nach Erkalten der Lösung das überschüssige Thionylchlorid ab. Tiglylchlorid geht im Vakuum bei 45° und 12 mm farblos über. Die Ausbeute beträgt 85% der Theorie.

Dibromtiglylchlorid.

Ein Gemisch von 50 g Dibromtiglinsäure und 47 g frisch destilliertes Thionylchlorid wird 9 Stunden unter dem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler im lebhaft siedenden Wasserbade erwärmt. Dann unterwirft man das Reaktionsprodukt der fraktionierten Destillation. Ein Vorlauf, der ein Viertel der Lösung ausmacht, geht bei 20° und 25 mm über, während das Säurechlorid mit schwach gelber Farbe bei 98° und 15 mm abdestilliert wird; um ein Erstarren des Destillates im Kühler zu vermeiden, wird ohne Kühlwasser destilliert. Aus dem Vorlauf erhält man bei einer zweiten Destillation noch einen beträchtlichen Teil des Säurechlorids. Das beim Abkühlen erstarrte Destillat kristallisiert man aus wenig absolutem Äther in Vakuum um. Dibromtiglylchlorid ist eine fettige, kristalline Masse vom Schmp. 27° und ist gegen Wasser, Soda und 10proz. Natronlauge ziemlich beständig.

4,958 mg Sbst.: 3,925 mg CO_2, 1,190 mg H_2O.
$C_5H_7OClBr_2$ · Ber. C 21,58%, H 2,51%.
Gef. C 21,60%, H 2,68%.

N-Tiglyl-p-phenetidin.

In eine Lösung von 14 g frisch destilliertes Phenetidin und 60 ccm absolutem Äther tropft man unter Kühlung eine Lösung von 6 g Tiglylchlorid und 30 ccm absolutem Äther zu. Das ausgeschiedene, rötlich gefärbte Reaktionsprodukt wird bis zur Entfärbung mit eiskaltem Äther gewaschen und schließlich mit wenig Tierkohle gekocht. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus heißem 50proz. Methylalkohol schmilzt die Substanz bei 113°. Der Stoff ist leicht löslich in Alkohol, Benzol, Aceton und Eisessig, schwerer in Äther und Petroläther.

4,540 mg Sbst.: 11,850 mg CO_2; 3,090 mg H_2O.
$C_{15}H_{17}O_2N$ Ber. C 71,23%, H 7,76%.
Gef. C 71,18%, H 7,62%.

N-Tiglyl-p-aminobenzoesäure-äthylester.

7,5 g Tiglylchlorid löst man in 20 ccm absolutem Äther und gibt die Lösung tropfenweise unter Kühlung in eine Lösung von 20 g p-Aminobenzoesäure-äthylester und 200 ccm absolutem Äther zu, worauf der neue Stoff mit dem Salz des p-Aminobenzoesäure-äthylester zusammen ausfällt. Aus dem abfiltrierten Niederschlag wird das salzsaure Salz durch wiederholtes Behandeln mit verdünnter Salzsäure herausgewaschen und die nunmehr einheitliche Substanz aus 50proz. Methylalkohol umkristalliert. Einen Teil des Stoffes gewinnt man noch beim Einengen des ätherischen Filtrates. Die Substanz schmilzt bei 89° und ist in den organischen Lösungsmitteln außer in Petroläther löslich.

4,712 mg Sbst.: 11,765 mg CO_2; 2,980 mg H_2O.
0,1392 g Sbst.: z. Neutralisation: 5,99 ccm n/10 H_2SO_4.
$C_{14}H_{17}O_3N$ Ber. C 68,01%, H 6,90%, N 5,70%.
Gef. C 68,07%, H 7,07%, N 6,02%.

Tiglyl-salicylsäure.

Zu einem Gemisch von 5 g Salizylsäure und 3 g Pyridin in 50 ccm absolutem Äther gibt man eine Lösung von 4,5 g Tiglylchlorid in 20 ccm absolutem Äther zu. Es scheidet sich salzsaures Pyridin aus; man läßt die Lösung 2 Tage stehen und filtriert dann nach Beendigung der Reaktion das salzsaure Salz des Pyridins ab. Nach Absaugen des Äthers vom ätherischen Filtrat verbleibt ein hellgelbes Öl, das bei Abkühlung auf + 5° sofort erstarrt. Zur Reinigung wird die feste Masse im Soxhlet 2 Stunden mit Petroläther behandelt und hierauf aus heißem Benzol umkristallisiert. Der Stoff schmilzt bei 89° und ist in Alkohol, Äther und Eisessig leicht löslich, schwerer in Benzol und unlöslich in Petroläther.

4,640 mg Sbst.: 11,14 mg CO_2, 2,220 mg H_2O.
$C_{12}H_{12}O_4$ Ber. C 65,45%, H 5,45%.
Gef. C 65,48%, H 5,35%.

Tiglyl-salicylsäuremethylester.

30 g Salizylsäuremethylester, 16 g Pyridin und 24 g Tiglylchlorid werden in 175 ccm absolutem Äther gelöst und 10 Stunden unter dem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf filtriert man das ausgefallene salzsaure Pyridin ab und schüttelt die klare ätherische Lösung unter Kühlung wiederholt mit verdünnter Salzsäure aus. Die ätherische Lösung wird dann mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das zurückgebliebene goldgelbe Öl der Destillation unterworfen. Bei 223° und Atmosphärendruck geht unveränderter Ester über; das bei 168° und 11 mm destillierende schwach gelbgefärbte Öl kristallisiert über Nacht aus. Die kristalline Masse wird dreimal aus Eisessig umkristallisiert und schmilzt bei 53°.

4,906 mg Sbst.: 11,940 mg CO_2, 2,67 mg H_2O.
$C_{13}H_{14}O_4$ Ber. C 66,66%, H 5,98%.
Gef. C 66,43%, H 6,08%.

N-Dibromtiglyl-anilin.

Man löst 7 g frisch destilliertes Anilin in 30 ccm absolutem Äther und gibt eine Lösung von 11 g Dibromtiglylchlorid in 50 ccm absolutem Äther zu. Den bei kräftigem Schütteln ausfallenden breiartigen Niederschlag wäscht man öfters mit verdünnter Salzsäure aus. Zur Umkristallisation wird der Rückstand in heißem Wasser aufgenommen und so viel Methylalkohol zugesetzt, daß eben Lösung eintritt. Beim Abkühlen fällt das N-Dibromtiglyl-anilin in feinen Nädelchen vom Schmp. 114/115° aus. Ein Teil des Stoffes wird noch aus dem ätherischen Filtrat isoliert. N-Dibromtiglyl-anilin ist in Alkohol, Äther, Benzol und Aceton löslich.

4,882 mg Sbst.: 7,060 mg CO_2, 1,770 mg H_2O.
3,373 mg Sbst.: 3,749 mg AgBr.
$C_{11}H_{15}ONBr_2$ Ber. C 39,40%, H 3,88%, Br 47,7%.
Gef. C 39,44%, H 4,05%, Br 47,3%.

N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure.

10 g Dibromtiglylchlorid werden in 50 ccm absolutem Äther gelöst und zu einer Lösung von 10 g p-Aminobenzoesäure und 200 ccm absolutem Äther zugetropft; es scheidet sich zur Hauptsache das salzsaure Salz der p-Aminobenzoesäure aus. Man läßt zur Beendigung der Reaktion über Nacht stehen, filtriert den Niederschlag ab und behandelt diesen mehrmals mit verdünnter Salzsäure. Der Rückstand wird aus Eisessig umkristallisiert und schmilzt bei 207°. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes läßt sich beim Einengen der ätherischen Lösung isolieren und zeigt nach dem Umkristallisieren aus Eisessig den gleichen Schmp. 207°. Ein Mischschmelzpunkt beider Stoffe zeigt keine Depres-

sion. N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure ist in Alkohol und Äther leicht löslich, schwer löslich in Eisessig.

5,035 mg Sbst.: 7,055 mg CO_2, 1,63 mg H_2O.
0,1076 g Sbst.: zur Neutralisation: 3,05 ccm n/10 H_2SO_4.
$C_{12}H_{13}O_3N$ Ber. C 37,99%, H 3,43%, N 3,69%.
Gef. C 38,21%, H 3,62%, N 3,90%.

N-Dibromtiglyl-p-phenetidin.

In eine Lösung von 7 g frisch destilliertem Phenetidin und 40 ccm absolutem Äther gibt man unter Kühlung eine ätherische Lösung von 6 g Dibromtiglylchlorid zu. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird mit wenig eiskaltem Äther gewaschen und in heißem 50proz. Methylalkohol gelöst. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert N-Dibromtiglyl-p-phenetidin in schönen Nadeln aus, während das salzsaure Salz in Lösung bleibt. Die Substanz schmilzt bei 116%; sie ist löslich in Alkohol und Benzol, schwer löslich in Äther und Petroläther.

5,007 mg Sbst.: 7,810 mg CO_2, 2,030 mg H_2O.
3,480 mg Sbst.: 3,469 mg AgBr.
0,2474 g Sbst.: zur Neutralisation: 6,95 n/10 HCl.
$C_{13}H_{17}O_2NBr_2$ Ber. C 41,20%, H 4,53%, Br 42,30%.
Gef. C 41,45%, H 4,48%, Br 42,42%.
Ber. N 3,70%.
Gef. N 3,93%.

N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure-äthylester.

20 g p-Aminobenzoesäure-äthylester löst man in 200 ccm absolutem Äther und tropft eine ätherische Lösung von 17 g Dibromtiglylchlorid hinzu. Den nach 24 Stunden zu einem Brei verdickten Niederschlag wäscht man so lange mit verdünnter Salzsäure, bis sich im Waschwasser auf Zusatz von überschüssigem Ammoniak kein p-Aminobenzoesäure-äthylester mehr ausscheidet. Der Rückstand läßt sich aus heißem, verdünntem Methylalkohol umkristallisieren. Ein Teil des Stoffes wird noch beim Einengen des ätherischen Filtrates gewonnen und gleichfalls aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. N-Dibromtiglyl-p-aminobenzoesäure-äthylester schmilz bei 119/120°; er ist leicht löslich in Alkohol, Benzol und Azeton, schwerer löslich in Äther, wenig löslich in Petroläther.

4,763 mg Sbst.: 7,205 mg CO_2, 1,840 mg H_2O.
3,554 mg Sbst.: 3,288 mg AgBr.
$C_{15}H_{17}O_3NBr_2$ Ber. C 41,27%, H 4,17%, Br 39,31%.
Gef. C 41,26%, H 4,32%, Br 39,36%.

Dibromtiglyl-guajakol.

10 g Guajakol, 10 g Pyridin und 23 g Dibromtiglylchlorid werden in 250 ccm absolutem Äther gelöst und 8 Stunden unter den mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler

auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf filtriert man das ausgeschiedene salzsaure Pyridin ab und gießt die ätherische Lösung in kalte, verdünnte Salzsäure ein. Nach Abtrennen der ätherischen Schicht schüttelt man mehrmals mit Wasser aus, trocknet dann mit Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Das zurückbleibende goldgelbe Öl reinigt man in der Vakuumdestillation. Um eine Zersetzung zu verhüten, läßt man die Außentemperatur nicht über 180° steigen. Bei 112° und 17 mm destilliert unverändertes Guajakol über, während der eigentliche Stoff bei 146° und 2 mm übergeht. Das schwach gelb gefärbte Öl kristallisiert nach 2—3 Stunden aus. Um von noch anhaftendem Säurechlorid zu trennen, wird die kristalline Masse in eine Ammoniumkarbonatlösung gegossen. Hierauf nimmt man die Substanz in Äther auf und trocknet die Lösung mit Natriumsulfat. Nach Absaugen des Äthers wird der zurückbleibende kristalline Stoff zweimal aus heißem Eisessig umkristallisiert. Dibromtiglyl-guajakol schmilzt bei 103°; es ist in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Eisessig und Petroläther schwer löslich.

4,941 mg Sbst.: 7,075 mg CO_2, 1,710 mg H_2O.
3,385 mg Sbst.: 3,499 mg AgBr.
$C_{12}H_{14}O_3Br_2$ Ber. C 39,34%, H 3,82%, Br 43,71%.
Gef. C 39,35%, H 3,90%, Br 44,01%.

II. Über phosphorhaltige ungesättigte Oxyfettsäuren und Oxyfettsäureester.

Allgemeiner Teil.

Der Phosphor spielt im Haushalt des Organismus eine nicht unbedeutende Rolle. In Form seiner anorganischen Salze, wie der Alkali- und Erdalkaliphosphate, bildet er als normaler Bestandteil des Körpers einen wichtigen Baustein der Knochen. Lecithin und andere Phosphatide, hervorragende Bestandteile der Gehirn- und Nervensubstanz, bestehen zum Teil aus Phosphorsäure. Diese Tatsachen begründen die mannigfaltige therapeutische Anwendung des Phosphors. So kommt der Phosphor als osteogenes Mittel bei den pathologischen Zuständen des Kalkstoffwechsels, der Rachitis und Osteomalacie, in Betracht. In kleinen Mengen beigebracht, vermag er den Stoffwechsel, d. h. das Wachstum und die Neubildung von Geweben, zu beschleunigen[1]). Gowers-Thaussig[2]) haben über das Verhalten des Blutes und Knochengewebes bei der Phosphortherapie genauere Untersuchungen angestellt. Zu Beginn der Phosphorwirkung wird die Zahl der roten Blutkörperchen vermehrt und auch nach hohen, vergiftenden Dosen erfährt die Bildung der roten Blutkörperchen eine Steigerung über die Norm. Das Knochenwachstum[3]) junger Tiere wird durch Phosphor derart beeinflußt, daß in der Wachstumsschicht der Epiphysen an Stelle spongiöser Substanz kompaktes Knochengewebe gebildet wird, d. h. der Knochenaufbau den Abbau überwiegt und hierdurch Kalkbildung hervorgerufen wird. In großen Dosen wirkt der Phosphor destruktiv. Er ruft fettige Degeneration der Zellen von Leber, Nieren, Muskeln, Herz und Kapillaren hervor; chemisch-analytisch ist ein stark vermehrter Gewebezerfall zu beobachten, besonders von Eiweiß und Kohlehydraten[4]), während das Fettgewebe nicht betroffen wird.

Der Phosphor gelangt in verschiedener chemischer Form zur therapeutischen Verwendung. In elementarem Zustand hat sich nur der gelbe oder weiße Phosphor als wirksam erwiesen, während der amorphe rote Phosphor unwirksam ist. Bei Rachitis und Osteomalacie wird er in Form von Öllösungen als Mandelöl- oder Lebertranemulsion verabreicht. Die Phosphorsäure hat als Stoffwechselmittel keine Bedeutung, während ihre Salze, insbesondere die

---

[1]) Kassowitz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. 1884.

[2]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 30. 1892.

[3]) Wegner, Virchows Arch. Bd. 55. 1872; Schiff, C. r. l'Acad. d. sc. 1854.

[4]) Jakoy, Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30. 1900.

organischen, eine große Rolle spielen. Die anorganischen Salze, Alkalien und Erdalkalien, werden als Phosphate bei Schwächezuständen oder Nervenkrankheiten gegeben. Sie zeigen sich wenig nachhaltig im Gegensatz zu den organischen Phosphorverbindungen, die eine besonders gute Wirkung und Assimilation besitzen. Diese Wirkung der organischen Phosphorverbindungen, die zum großen Teil hochmolekulare Verbindungen darstellen, kann nicht durch die organische Substanz direkt erreicht werden, sondern durch ihren Abbau zu anorganischen Phosphaten. So mag die Wirkung auf der langsamen Abspaltung anorganischer Phosphorsäure beruhen.

Besondere Beachtung schenkt die Arzneimittelsynthese in letzter Zeit der Überführung wirksamer Grundstoffe in lipoidlösliche Form. Es ist leicht verständlich, daß z. B. Verbindungen des Phosphors, die wasserlöslich sind, ganz andere Resorptions- und Eliminierungsverhältnisse zeigen müssen als solche fettlöslicher Natur. Letztere werden im allgemeinen von verdünnten Säuren und Alkali schwerer angegriffen werden und, gespeichert im Lipoidsystem, eine länger andauernde Wirkung entfalten können. Man wird sie also dann vorziehen, wenn es sich nicht um die schnelle Beseitigung akuter Beschwerden, sondern um allmähliche Heilwirkungen handeln soll, so z. B. durch Neubildung bestimmter Stoffe oder Gewebe im Organismus.

Von derartigen Erwägungen gingen H. P. Kaufmann und H. Hoffmann[5]) bei der Darstellung neuer organischer Siliziumverbindungen aus. Die bisher bekannten Siliziumverbindungen ließen die Kieselsäure durch verhältnismäßig leichte Aufspaltung schon in wäßriger Lösung oder im alkalischen Darmsaft entstehen. H. P. Kaufmann und H. Hoffmann führten daher die Darstellung fettlöslicher, organischer Siliziumverbindungen durch, die infolge ihrer Beständigkeit, im lipoiden System kreisend, das Silizium nach den erkrankten Stellen schaffen oder im Depotfett einen Vorrat von Silizium und damit eine protrahierte Wirkung erzielen konnten. Es lag nahe, das Silizium in die Fette selbst einzuführen, indem man ihre Fettsäuren bzw. ihre Derivate mit Silizium verband. Die Einführung in gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren gelang nicht, wohl aber die Verbindung mit Oxyfettsäuren, durch Kupplung derselben bzw. ihrer Ester mit Siliziumäthylat, vorteilhafter mit Siliziumtetrachlorid in Gegenwart von Pyridin. Die bei der Synthese fettlöslicher organischer Siliziumverbindungen gemachten Erfahrungen ließen in analoger Weise die Einführung von Phosphor in Oxyfettsäuren bzw. Oxyfettsäureester mit Phosphortrichlorid, in Gegenwart von Pyridin durchführbar erscheinen.

Fettlösliche organische Phosphorverbindungen sind schon beschrieben worden.

---

[5]) Diss. Jena 1930.

Ein Verfahren von Ferdinand Ulzer und Jaroslav Batik[6]) stellt Phosphorsäureester aus den Diglyceriden von Fettsäuren oder Brom- oder Jodfett-Säuren und Phosphorpentoxyd dar. Man gewinnt so z. B. aus 2 Mol Distearin und 1 Mol P_2O_5 die Distearylglyzerinphosphorsäure nach der Gleichung:

$$2 \cdot C_3H_5\begin{matrix}O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35}\\ O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35}\\ OH\end{matrix} + P_2O_5 + H_2O = 2 \cdot C_3H_5\begin{matrix}O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35}\\ O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35}\\ O \cdot PO \cdot (OH)_2\end{matrix}$$

Felix Heinemann beschreibt in einer Patentschrift[7]) die Darstellung von Arsen und Phosphor enthaltenden Fettsäuren sowie deren Salze. Die Säuren der Acetylenreihe verbinden sich beim Erhitzen mit den Halogenverbindungen des Arsens und Phosphors zu Produkten, die neben Arsen und Phosphor noch Halogen in einer dem Gehalt an Arsen und Phosphor ungefähr äquivalenten Menge besitzen. Hochmolekuläre Säuren, wie Stearolsäure und Behenolsäure liefern fettähnliche Massen, die im Verdauungstraktus resorbiert werden und deshalb für die therapeutische Verwendung geeignet erscheinen. Über den Reaktionsvorgang erbrachte Emil Fischer[8]) Aufklärung. Auf der Suche nach aliphatischen Arsenderivaten lipoiden Charakters versuchte er, derartige Stoffe aus den ungesättigten, hochmolekularen Fettsäuren durch Einwirkung von Arsentrichlorid darzustellen. Er erreichte aber erst das gesteckte Ziel, als er, wie Heinemann, die Säuren der Azetylenreihe, speziell die Behenol- und Stearolsäure, benutzte. Sie verbinden sich mit Arsentrichlorid bei längerem Erhitzen auf 140° in molekularen Verhältnissen und tauschen durch Einwirkung von Wasser oder auch von verdünnten Alkalien zwei Chloratome gegen Sauerstoff aus. Hierbei entsteht z. B. aus der Behenolsäure eine ölige, einbasische Säure, die Chlorarsinosobehenolsäure nach der Gleichung:

$$-C \equiv C- + AsCl_3 \longrightarrow -\underset{\displaystyle AsCl_2}{\overset{\displaystyle |}{C}} = \underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle |}{C}}- + H_2O \longrightarrow -\underset{\displaystyle AsO}{\overset{\displaystyle |}{C}} = \underset{\displaystyle Cl}{\overset{\displaystyle |}{C}}- + 2\,HCl$$

Nach gleichem Schema wird Phosphortrichlorid mit den hochmolekularen Säuren der Azetylenreihe reagieren.

F. Hoffmann-La Roche & Co.[9]) haben lipoidlösliche phosphorhaltige Verbindungen aus höhermolekularen Ketofettsäuren und phosphoriger Säure dargestellt. Als Beispiel einer sogenannten Oxyphosphinsäure sei die Oxystearophosphinsäure erwähnt, deren Darstellung aus 10-Ketostearinsäure (aus Stearolsäure) und phosphoriger Säure gelingt. Gegen gelinde Oxydationsmittel sind die Verbindungen beständig; Permanganat spaltet sie unter Oxydation in Keton- und Phosphorsäure.

Bei der gleichzeitigen Einwirkung von Phosphor und Sauerstoff auf ungesättigte Substanzen entstehen Verbindungen, die an der Doppelbindung bei Anwendung ungenügender Sauerstoffmengen P_2O_3, bei Anwendung von überschüssigem Sauerstoff P_2O_4 addiert haben. Hierbei bilden sich phosphorreiche Oxyde, die den Nitrositen und Nitrosaten analog zusammengesetzt sind, und die daher Phosphorite und

[6]) D.R.P. Nr. 193 189 (1906).
[7]) D.R.P. Nr. 257 641 (1911).
[8]) A. **403,** 106 (1914).
[9]) D.R.P. Nr. 281 801 (1913).

Phosphorate genannt werden. Zur Gewinnung derartiger Phosphorverbindungen haben R. Willstätter und E. Sonnenfeld[10]) u. a. Ölsäure, Ölsäureester, Olivenöl und Mohnöl in einer Lösung von Benzol, Cyclohexan oder Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart von Phosphor mit Luft oder reinem Sauerstoff behandelt. Es reagiert eine Doppelbindung zunächst mit zwei Atomen Phosphor und drei Atomen Sauerstoff, dann folgt weiterhin eine langsame Addition eines vierten Sauerstoffatomes. Bei mehrfach ungesättigten Glyzeriden nimmt jede einzelne Doppelbindung schließlich P_2O_4 auf. Die Phosphorite und Phosphorate sind farblose, feste Körper, die in Äther unlöslich sind. Von Wasser werden sie meistens langsam angegriffen; Salpetersäure spaltet sie unter Oxydation in Phosphorsäure und organisch substituierte Phosphorsäuren.

Eigene Versuche.

Die geplante Umsetzung von Oxyfettsäuren bzw. ihrer Ester mit Phosphorchloriden bei Gegenwart von Pyridin ist bisher nicht beschrieben worden. Wohl aber behandelt das D. R. P. 299 992 (1915)[11]) die Reaktion hochmolekularer, ungesättigter Oxyfettsäuren, wie Ricinol- und Ricinstearolsäure, mit Phosphorhalogeniden oder Phosphoroxyhalogeniden. Dabei sollen bereits in der Kälte halogenfreie, phosphorhaltige Reaktionsprodukte entstehen. Der Reaktionsverlauf wird wie folgt erklärt: „Der glatte Verlauf der Reaktion war nicht vorauszusehen; vielmehr schien die Annahme berechtigt, daß die Carboxylgruppe und Oxygruppe zunächst halogeniert und dann erst der Phosphorhalogenrest an die doppelte bzw. dreifache Bindung angelagert werden würde. Tatsächlich verläuft aber die Reaktion so, daß wohl Säurehalogenide gebildet werden, die Oxygruppe aber intakt bleibt. Bei der darauf folgenden Verseifung der entstandenen Säurehalogenide mit Wasser entstehen phosphorhaltige Verbindungen der betreffenden Oxyfettsäuren mit einem Phosphorgehalt von 8,6% bzw. 8,56%.“ Die Rizinolsäure soll dementsprechend eine phosphorhaltige Verbindung $C_{18}H_{35}O_5P$, die Rizinstearolsäure eine Verbindung von der Formel $C_{18}H_{33}O_5P$ liefern. Der Ablauf der Reaktion bei der Rizinolsäure, als ungesättigte Oxysäure mit einer Doppelbindung, wäre wie folgt zu denken:

$$3 \cdot CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH + 4\,PCl_3$$
$$= H_3PO_3 + 3 \cdot CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2 \cdot \underset{\displaystyle PCl_2}{CH} - \underset{\displaystyle Cl}{CH} \cdot (CH_2)_7 \cdot CO \cdot Cl$$

$$CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2 \cdot \underset{\displaystyle PCl_2}{CH} - \underset{\displaystyle Cl}{CH} \cdot (CH_2)_7 \cdot CO \cdot Cl + 3\,H_2O$$
$$= 4\,HCl + CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_2 \cdot \underset{\displaystyle P \cdot O}{CH} - \underset{\displaystyle OH}{CH} \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH$$

[10]) D.R.P. Nr. 288 393 (1914).
[11]) J. D. Riedel, Berlin-Britz.

Da für die Rizinolsäure, einer Oxyfettsäure der Äthylenreihe, und für die Rizinstearolsäure, einer solchen der Azetylenreihe, der gleiche Reaktionsverlauf unter Bildung von halogenfreien phosphorhaltigen Verbindungen angenommen wird, während, wie bereits erwähnt, nach dem Verfahren von Heinemann eine Fettsäure der Azetylenreihe bei der Reaktion mit Phosphortrichlorid Halogen in einer dem Phosphor annähernd äquivalenten Menge addiert, analog der Addition von Arsentrichlorid an eine Fettsäure der Azetylenreihe nach Emil Fischer, so war es zunächst nötig, das Verhalten beider Säuren gegen Phosphortrichlorid nach den Angaben und der Darstellungsweise des obengenannten Patentes einer genaueren Prüfung zu unterziehen.

Rizinolsäure bzw. Rizinstearolsäure wurden nach Angaben der Patentschrift unter guter Kühlung allmählich mit der doppelten der berechneten Menge Phosphortrichlorid versetzt. Nach Beendigung der anfangs stürmisch verlaufenden Reaktion wurde das Gemisch in Eiswasser eingetragen, worauf sich ein zähflüssiges, gelbes Öl abschied. Nach Angabe des Patentes soll nun das zähflüssige Öl „längere Zeit mit heißem Wasser behandelt werden", wodurch man dann zähe, halogenfreie Öle mit einem Gehalt von 8,56% bzw. 8,6% Phosphor erhält. Die bei dem Eintragen des Reaktionsproduktes in Eiswasser abgeschiedenen Öle wurden daher unter Turbinieren mit heißem Wasser gewaschen. Da aber der Reaktionsverlauf, d. h. der Austausch der Chloratome gegen Sauerstoff bzw. Hydroxylgruppen, wesentlich durch die Einwirkung des verseifenden Wassers bedingt ist, wurde das Waschwasser nach je 2 Stunden auf Salzsäure geprüft. Nach den ersten 2 Stunden verlief der Nachweis auf Salzsäure und Phosphorsäure im Waschwasser der beiden Reaktionsprodukte stark positiv. Nach weiteren 6 Stunden ergab das Waschwasser der phosphorierten Rezinstearolsäure einen kaum merklichen Nachweis auf Chlor-Ionen und PO_4-Ionen, während im Waschwasser des Reaktionsproduktes der Ricinolsäure noch nach 10stündigem Turbinieren mit heißem Wasser Salzsäure und Phosphorsäure nachgewiesen werden konnte. Nach 10stündigem Waschen der beiden Reaktionsprodukte wurden diese in Äther aufgenommen, getrocknet und nach Absaugen des Äthers analysiert. Die Analyse ergab für das Reaktionsprodukt der Rizinolsäure:

0,52% Chlor und 0,88% Phosphor,

für das der Rizinstearolsäure:

0,98% Chlor und 1,32% Phosphor.

Neben der Verseifung war — wie das Analysenergebnis zeigt — durch die längere Behandlung mit heißem Wasser eine gleichzeitige Abspaltung von Phosphorsäure eingetreten, das Halogen dagegen noch nicht restlos entfernt.

Bei mehreren Versuchen mit Rizinstearolsäure schied sich im Verlauf mehrerer Tage eine kristalline Substanz aus, die, aus Petrol-

äther umkristallisiert, als unveränderte Rizinstearolsäure vom Schmelzpunkt 50/51° identifiziert wurde.

Um eine Komplikation des Reaktionsverlaufes durch Chlorierung der freien Karboxylgruppe und darauffolgende Verseifung bei Behandlung mit Wasser zu vermeiden, wurde in einem weiteren Versuch statt der freien Säure der Äthylester der Rizinolsäure als Ausgangsstoff gewählt. Nach kurzem Auswaschen des Reaktionsproduktes mit wenig kaltem Wasser wurde das zähe Öl wiederum mit Äther aufgenommen, getrocknet und hierauf vom Äther befreit. Die Analyse des Reaktionsproduktes ergab

1,27% Chlor und 4,75% Phosphor.

Auch bei der nur kurzen Behandlung mit kaltem Wasser findet also neben der Verseifung eine gleichzeitige Abspaltung von Phosphorsäure statt.

Wurde das Reaktionsprodukt aus Rizinolsäureester und Phosphortrichlorid wie das Produkt aus der freien Säure 10 Stunden mit heißem Wasser behandelt, so hatte eine weitere Abspaltung von Phosphorsäure stattgefunden, so daß das Öl neben einem Gehalt von immer noch 0,93% Chlor nur noch 1,8% Phosphor hatte. Zur Übersicht sind die Analysenergebnisse der Reaktionsprodukte aus Rizinstearolsäure und Rizinolsäure und Phosphortrichlorid in folgender Tabelle zusammengestellt:

Ricinstearolsäure (10 Stunden mit heißem Wasser gew.) . .	0,98% Cl.	1,32% P
Ricinolsäure (10 Stunden mit heißem Wasser gew.)	0,52% Cl.	0,88% P
Ricinolsäureester (mit 2 Liter kaltem Wasser gew.)	1,27% Cl.	4,75% P
Ricinolsäureester (10 Stunden mit heißem Wasser gew.) . .	0,93% Cl.	1,80% P

Aus den Analysenwerten ist zu ersehen, daß durch Verseifung mit kaltem oder heißem Wasser nicht nur nicht halogenfreie Produkte erhalten werden, sondern daß durch die Behandlung mit Wasser gleichzeitig eine Abspaltung von Phosphorsäure eintritt, die durch längeres Waschen mit heißem Wasser fortschreitet und demzufolge phosphorärmere Verbindungen liefert.

Nach der angegebenen Darstellungsmethode konnten daher weder halogenfreie noch phosphorhaltige Verbindungen mit dem der Theorie entsprechenden Phosphorgehalt von 8,56% für das Reaktionsprodukt der Rizinolsäure bzw. 8,6% für das der Rizinstearolsäure erhalten werden.

Somit gelingt die Einführung des Phosphors in ungesättigte Oxyfettsäuren nach den Angaben des D. R. P. Nr. 299 992 (1915) infolge der leichten Abspaltung von Phosphorsäure nicht. Nach den Ausführungen der Patentbeschreibung muß angenommen werden, daß bei Intaktbleiben der in der Kette der Oxysäuren befindlichen Hydroxylgruppe eine Addition an der Doppelbindung bzw. der dreifachen Bindung der Oxysäuren stattfindet, welche Additionsverbindungen liefert, die gegen Wasser unbeständig sind und eine vollständige Zersetzung erleiden.

Es fragt sich nun, wie die Reaktion bei Gegenwart von Pyridin abläuft. Ich folgte dabei der Arbeitsvorschrift, die

H. P. Kaufmann und H. Hoffmann [12]) angegeben haben. Da bei der Reaktion der freien Oxyfettsäure mit Phosphortrichlorid die Gefahr besteht, daß sich das Phosphorhalogenid gleichzeitig mit der Karboxylgruppe der betreffenden Fettsäure unter Bildung eines Säurechlorids umsetzt, wurden die entsprechenden Ester benutzt. Die angestellten Versuche zeigten, daß Rizinolsäureäthylester mit Phosphortrichlorid in Gegenwart von Pyridin in der Tat gemäß folgender Gleichung reagiert:

$$\text{I. } CH_3 \cdot (CH_2)_5CH(OH)CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_7 \cdot CO_2C_2H_5 + PCl_3 \xrightarrow{\text{Pyridin}}$$
$$CH_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot \underset{\displaystyle O-PCl_2}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_7 \cdot CO_2C_2H_5 + HCl$$

$$\text{II. } CH_3(CH_2)_5 \cdot \underset{\displaystyle O-PCl_2}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_7 \cdot CO_2 \cdot C_2H_5 + H_2O$$
$$= CH_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot \underset{\displaystyle O-P=O}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot (CH_2)_7 \cdot CO_2 \cdot C_2H_5 + 2\,HCl$$

Die Reaktion geht im molaren Verhältnis der Komponenten vor sich und liefert einen Fettsäureester mit einem der Theorie entsprechenden Phosphorgehalt, der von weit größerer Beständigkeit ist. Wurde der unter diesen Versuchsbedingungen hergestellte Fettsäureester wie nach dem Verfahren des D. R. P. Nr. 299 992 (1915) 10 Stunden mit heißem Wasser behandelt, so betrug der Verlust an Phosphor durch Abspaltung von Phosphorsäure nur 50%, während die nach dem Patent dargestellten Verbindungen den Phosphor bis auf Bruchteile eines Prozentes abgegeben hatten.

40 g Rizinolsäureäthylester werden in 80 g absolutem Äther und 20 g Pyridin gelöst. In diese Lösung wird bei Eiskühlung unter Schütteln ein Gemisch aus 20 g PCl_3 und 20 g absolutem Äther zugetropft. Nachdem man 3 Stunden auf dem Wasserbad unter dem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler erwärmt hat, wird das entstandene salzsaure Pyridin und das überschüssige Phosphortrichlorid durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure entfernt. Die Lösung wird hierauf mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Ausbeute: 80% der Theorie.

0,3426 g Sbst.: 0,102 g $Mg_2P_2O_7$
$C_{20}H_{37}O_4P$ Ber.: 8,33% P
Gef.: 8,29% P.

Daß bei der Reaktion des Rizinolsäureäthylesters mit Phosphortrichlorid in Gegenwart von Pyridin eine Veresterung an der Hydroxylgruppe stattgefunden hat, während die Doppelbindung intakt blieb, bewies die analoge Reaktion des Milchsäureäthylesters mit Phosphortrichlorid in Gegenwart von Pyridin. Es wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen ein phosphor-

[12]) Diss. Jena 1930.

säurehaltiger Milchsäureäthylester dargestellt, der 9,5% Phosphor enthielt.

In ein Gemisch von 20 g Milchsäureäthylester, 20 g Pyridin und 40 g absolutem Äther wird unter Kühlung eine Lösung von 10 g Phosphortrichlorid in 30 g absolutem Äther eingetropft. Hierauf wird die Lösung noch eine Stunde auf dem Wasserbad unter dem mit einem Chlorcalciumrohr verschlossenen Rückflußkühler erwärmt und dann in kalte, verdünnte Salzsäure gegossen. Nach Abtrennen der ätherischen Lösung und Auswaschen mit Wasser bis zur neutralen Reaktion wird diese mit Natriumsulfat getrocknet und vom Äther befreit. Der zurückbleibende Stoff ist im Gegensatz zu dem Milchsäureäthylester in Wasser unlöslich, leicht löslich in Äther und Alkohol.

Vorstehende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Jena und im Pharmazeutisch-Chemischen Laboratorium der Universität Münster auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann ausgeführt.

Es sei mir gestattet, dem Direktor des Institutes, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kaufmann, für sein stets gezeigtes Interesse und die wohlwollende Förderung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 30. April 1905 wurde ich, Ernst Bornemann, als Sohn des Fabrikanten Paul Bornemann, in Rudolstadt i. Thür. geboren. Nach drei Jahren Privatschule trat ich 1914 in das Humanistische Gymnasium zu Rudolstadt ein, wo ich 1924 die Reifeprüfung bestand. Nach einjähriger praktischer Arbeit in der Schokoladenfabrik Mauxion-Saalfeld i. Thür. begann ich 1925 in Leipzig das Chemiestudium. 1929 bestand ich in Gießen das erste, 1931 in Jena das zweite Verbandsexamen. Im gleichen Jahr begann ich am Pharmazeutischen Institut zu Jena bei Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann die vorliegende Arbeit, die ich nach dessen Übersiedlung nach Münster i. Westf. am Pharmazeutischen Institut zu Münster i. Westf. zu Ende führte.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren:

in Leipzig: Hantzsch, Paal, Wiener;
in Gießen: Brand, Elbs, Meigen;
in Jena: Bennewitz, Kaufmann, Keller;
in Münster: Kabitz, Kaufmann, Schmidt.